...ane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik
zu Königsberg Pr.
Direktor: Professor Dr. Bruns

Die Einwirkung von Phosphaten, Traubenzucker und Lezithin auf das Froschherz.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albertus-Universität in Königsberg Pr.

vorgelegt von

Otto Herrich-Schäffer
Medizinalpraktikant

Königsberg Pr.
1933.

Joh. Raabe, Königsberg-Pr.

Referent: Professor Dr. Bruns.

Bei der Behandlung von Herzkrankheiten werden verschiedentlich Substanzen angewandt, über deren Wirksamkeit auf das Herz man sich theoretisch nicht so ohne weiteres klar ist. Neben der Verabreichung der Glykoside der Digitalisgruppe u. a. hat man immer wieder versucht, die Tätigkeit des dekompensierten Herzens durch Stoffe anzuregen und zu heben, die im normalen Stoffwechsel des Herzens eine Rolle spielen. Die Kenntnisse, die man vom Stoffwechsel des Skelettmuskels sich erworben hatte, wurden auf den Herzmuskel übertragen. Man ging von dem Standpunkt aus, daß im dekompensierten Herz die für seine Funktion erforderlichen Substanzen nicht in der nötigen Menge zur Verfügung stehen und hatte deshalb versucht durch Zufuhr einzelner dieser Substanzen eine Art Substitutionstherapie zu treiben.

Im Jahre 1921 veröffentlichte Staub Versuche, in denen er über den Einfluß von Phosphat-Ionen auf das dekompensierte Herz berichtete. Hier war also versucht worden, Phosphate, die bei der Muskelzuckung aus Laktazidogen, Kreatinphosphorsäure und Adenosinphosphorsäure entstehen und auf dem Wege der Diffusion dem arbeitenden Muskel zum Teil verloren gehen, wieder in größerem Maße zur Verfügung zu stellen.

Von Büdingen ist die Traubenzuckertherapie des dekompensierten Herzens eingeführt worden. Ueber die Wirksamkeit der Traubenzuckerinfusion hatte sich ein langer Streit entwickelt, der bis heute noch nicht klar entschieden ist. Inzwischen haben aber die offensichtlichen Erfolge der Zuckertherapie zu ihrer allgemeinen Einbügerung verholfen.

Vor kurzer Zeit endlich teilte Kutschera-Aichbergen Beobachtungen mit, nach denen dem dekompensierten Herzen Lezithin verloren geht, und deshalb In-

jektionen von Lezithin gute Erfolge in der Therapie der Herzinsuffizienz versprechen könnten. — Ueber die Wirksamkeit dieser verschiedenen Stoffe auf das Herz sind bereits verschiedene Untersuchungen durchgeführt worden, die jedoch zu teilweise widersprechenden Ergebnissen geführt haben. Es war deshalb von Interesse, die Wirksamkeit dieser Stoffe am überlebenden Froschherzen nachzuprüfen.

Ueber die Einwirkung von Phosphaten hat als erster Göthlin Angaben gemacht und zwar hat er folgendes feststellen können:

Die Anwesenheit des Phosphates verlängert meistens die Arbeit des Herzens, wenn sonst die Salzlösung geeignet abgepaßt ist. Die Phosphatmenge, die von Göthlin peinlich genau abgemessen wurde, kann auch erheblich anders gewählt werden, wenn nur das physiologische Verhältnis zwischen Mono- und Diphosphat nicht gestört wird.

Staub zeigt in seinen Versuchen, daß auf das regelmäßig und optimal arbeitende, mit Sommerringerlösung gespeiste Herz weder n/100 saures noch n/100 alkalisches Phosphat akut wirksam ist. Wenn jedoch die Exkursionen unter Ringer kleiner werden und die Frequenz abnimmt, dann kann mit Phosphatzufuhr die normale frühere Amplitude und Frequenz wieder hergestellt werden. Auch etwa aufgetretene Ueberleitungsstörungen schwinden. Nach Staubs Versuchen scheint das alkalische Phosphat günstiger auf das insuffiziente Herz zu wirken, als das saure.

Weiterhin bessert sich nach Staub ein insuffizientes Herz auf Glukosegaben nicht, bei Zugabe von Phosphat zur Glukose steigt jedoch die Leistungsfähigkeit für lange Zeit bedeutend und kann durch weitere Glukosegaben noch länger hoch gehalten werden. Auch hier zeigte sich die Ueberlegenheit des alkalischen Phosphats über das saure. Besonders auffällig wirkt das Phosphat ferner auf vergiftete Herzen. Mit Adrenalin bis zum Stillstand vergiftete Herzen erreichten nach Phosphatgaben wieder den Zustand von optimaler Funktion, wie vorher. Dasselbe gilt für Vergiftungen mit Scilla. Herzen, die unter Natriumfluorid oder Calziumchlorid schlecht geworden sind, erholen sich mit PO_4 wieder. Ganz besonders zeigt sich die Phosphatwirkung an Herzen, die mit Körpern aus der Digitalisgruppe vergiftet sind. Ein mit Strophanthin vergiftetes Herz wird unter Phosphat wieder gut. Digitalis-Stillstand wird aufgehoben und bei leichten Intoxikationen mit Digitalis, durch

die die Diastolen kürzer und unvollständig werden, bringt Phosphat das Herz wieder zu normalem Schlagen mit ausgiebigen Diastolen und hoher Kontraktionsgröße. Ein Herz das vorher mit Phosphat gespeist wurde, braucht bis zum Stillstand die dreifache Dosis Adrenalin, wie ein Herz, das kein Phosphat erhalten hat. Auch bei den vergifteten Herzen erwies sich das alkalische Phosphat wirksamer als das saure.

Staub erklärt sich die Wirkung von Phosphat ebenso wie die von Glukose und Phosphat kombiniert in dem Aufbau zu Hexosemonophosphorsäure, die als Tätigkeitssubstanz des Muskels gilt. Auf Grund seiner Versuche kommt Staub zu dem Ergebnis, daß das Phosphat nicht als Tonicum wirkt, sondern daß es die Leistung durch Förderung der chemischen Wechselwirkung zwischen Hexosemonophosphorsäure und Glukose + Phosphorsäure verbessert.

Nach den Versuchen am isolierten Froschherzen prüfte Staub auch die Einwirkung des alkalischen Phosphats auf das kranke menschliche Herz. Er gab 4 g kristallinisches Dinatriumphosphat gelöst in 200 ccm Wasser intravenös. Bei 3 Fällen von Myodegeneratio cordis konnte er ganz auffällige subjektive Besserungen erzielen. Auch die Atemnot wurde entschieden gebessert. In 2 Fällen trat auch Pulsverlangsamung ein. Darüber hinaus wurde keine Einwirkung auf den Rhythmus, auf Ueberleitungsstörungen oder auf den Blutdruck mit Sicherheit wahrgenommen. Ferner wandte Staub diese Medikation bei je einem Fall von Aortitis luica mit Herzinsuffizienz, Miltralinsuffizienz Herzinsuffizienz und dekompensierter Aorteninsuffizienz an, ohne dabei außer dem hochgradigen subjektiven Wohlbefinden, der Pulsverlangsamung und der gebesserten Atmung nachweisbare Beeinflussung der Stauungserscheinungen, der Oedeme, der Leberschwellung, der Bronchitis, oder eine Wirkung auf Blutdruck, Rhythmus und Ueberleitung erreichen zu können. In jedem Falle war die erste Injektion die wirksamste, die folgenden ließen weit weniger Besserung erkennen.

Ueber Lipoidwirkung am überlebenden Froschherzen ergaben die Untersuchungen von Kimmelstiel eine positiv inotrope Wirkung des Lezithins auf das ermüdete oder vergiftete Herz. Eine Verringerung der Hubhöhe trat beim gut schlagenden Herzen auf. Die Konzentration des Lezithins betrug 1 : 400 bis 1 : 200. Ziganow gibt als optimale

Konzentration die von 1 : 10 000 an. Nach seinen Erfahrungen schädigen höhere Konzentrationen das Herz. Dieselbe Wirkung beschreibt auch Tigerstedt. Clark und Kutschera-Aichbergen fanden experimentell, daß das arbeitende Froschherz Lipoide abgibt.

Methodik.

Meine Versuche am überlebenden Froschherzen stellte ich am Straubschen Herzen an. Das Herzpräparat wurde folgendermaßen angefertigt:

Eine Straubsche Kanüle wurde durch die eine Aorta bis in den Ventrikel geschoben und dann durch eine Ligatur gleich oberhalb der Vorhöfe an dieser Kanüle befestigt. Die Kanüle ging durch das Dach einer feuchten Kammer, in der das Herz nun frei hing. Die Herzspitze durchbohrte ich mit einem feinen Häkchen, von dem aus durch einen Faden die Herzexkursionen auf eine Kymographionfeder, bezw. auf ein Kymographion übertragen wurden.

Als Füllungsflüssigkeit der Straubschen Kanüle verwandte ich Ringerlösung, der ich bei den verschiedenen Versuchen entweder isotonische Phosphatlösung oder Dextroselösung oder beides zusammen oder Lezithin zusetzte. Die von mir benutzte Ringerlösung enthielt in 1 000 ccm 7,5 g NaCl, 0,1 g $NaHCO_3$, 0,075 g KCl und 0,1 g Ca Cl_2.

Bei der Herstellung einer isotonischen Phosphatlösung konnte ich die verschiedene elektrolytische Dissoziation wegen der starken Verdünnung außer Acht lassen. Sie wurde folgendermaßen berechnet: Die Ringerlösung enthielt insgesamt 0,013 Grammoleküle. Das Molekulargewicht des Dinatriumphosphats ist ca. 142, also ist eine Lösung von 0,013.142 = 1,846 g auf 100 ccm aqua dest. der verwendeten Ringerlösung isotonisch. Die isotonische Lösung des sauren Natriumphosphats ist die von 1,56 g NaH_2PO_4 in 100 ccm H_2O.

Dextrose habe ich der Ringerlösung direkt zugefügt in einer Konzentration von 120 und 240 mg %, da eine Störung des osmotischen Gleichgewichts durch Zucker nicht zu fürchten war.

Zu meinen weiteren Versuchen mit Lezithin verwandte ich das Helpin der chemischen Fabrik Grünau, von dem ich 1—2 Tropfen auf 100 ccm Ringer gab. Außerdem

brauchte ich noch eine Lösung von Lezithin Merck in der Konzentration von 1 : 10 000.

1. Versuch am isolierten Froschherz.

Gleich zu Beginn des Versuches scheint das Leitungssystem unterbrochen zu sein. Das Herz schlägt sehr langsam im Ventrikelrhythmus.

Speisung nur mit Ringerlösung: Nach 5 Minuten schlägt das Herz noch etwas schlechter. Innerhalb der nächsten Min. sinkt die Frequenz noch weiter, und die Amplitude verkleinert sich. Nach weiteren 3 Min. nimmt die Arhythmie zu.

Jetzt werden auf 10 ccm Ringer 5 Tropfen saure isotonische Phosphatlösung gegeben: Sofort ist die Unregelmäßigkeit verschwunden, die Frequenz steigt von 14 auf 29 Schläge. Allerdings werden die Ausschläge jetzt kleiner. Die Besserung hält nur kurze Zeit an, nach 4 Min. steht das Herz still.

In der 31. Min. nach Beginn des Versuches wird neue Lösung, 5 Tropfen saure und 6 Tropfen alkalische Phosphatlösung auf 100 ccm Ringer zugesetzt: das Herz fängt langsam wieder an. Nach 34 Min. setzen plötzlich sehr starke Kontraktionen ein. In der 42. Min. wird die Aktion wieder etwas schlechter. Es treten Pausen auf, die 2—3 Schlägen entsprechen. Nach 45 Min. gab ich eine Lösung von 9 Tropfen basischem isotonischem Phosphat auf 100 ccm Ringer. Die Aktion wurde sofort regelmäßig, allerdings wurde die Kontraktionshöhe nicht beeinflußt und sank langsam ab. Nach 57 Min., als das Herz stark arhythmisch schlug (auf 2 minimal kleine Kontraktionen folgte eine Pause von der Länge einer normalen Kontraktion) gab ich wieder reine Ringerlösung.

Die Aktion wurde sofort regelmäßig, die Amplitude verdreifachte sich, die Minutenfrequenz blieb im wesentlichen unverändert. Bis zur 65. Min. war die Leistungsfähigkeit des Herzens nur was die Hubhöhe anbetrifft etwas gesunken. Es wurde nun eine Lösung zugegeben, die in 20 ccm 8 Tropfen saures und 9 Tropfen basisches Phosphat aus der isotonischen Lösung enthielt.

Nach kurzer Zeit trat eine Arythmie auf, unterbrochen durch wenig stärkere Kontraktionen. In der 75. Min. gab ich dieselbe Phosphatmenge auf 80 ccm. Außerdem gab ich noch 50 mgr. Dextrose zu. Das bereits stillstehende Herz

erholte sich nicht mehr bis zur 87. Minute wo auf Ringerlösung ganz vereinzelte Kontraktionen auftraten, in der 110. Min. aber wieder kräftige, sehr gute Herzarbeit, die langsam abnahm, auf Phosphat sich besserte, dann unter Phosphat und Dextrose abnahm, sich unter Ringer dann wieder erholte und so fort, bis in der 125. Min. ein endgültiger Stillstand eintrat.

Versuch vom 3. Mai 1933.

Ringer

Beginn

6^{h} Ausschläge v. 23 mm.

6^{05} langsames Kleinerwerden der Ausschläge. 19 mm Höhe.

6^{10} Frequenz von 52 auf 45 Schläge in der Minute gesunken. Kurvenhöhe wechselt.
Kurvenhöhe 4 mm.

6^{12} **50 ccm Ringer + 4 Tropfen saure + 5 Tropfen basische isotonische Phosphatlösung**
(= +1,5 mg % + 1,56 mg %). Augenblickliche Besserung, 7 mm Höhe der Kurven.

6^{13} 23 mm hohe Exkursionen.

6^{20} 5 mm Ausschlag, Frequenz unverändert.

6^{50} Nach vorübergehender Besserung Ausschläge 6 mm groß. Puls 48, Aktion regelm. (Es wurde alle 3—4 Min. die Speisungsflüssigkeit erneuert).
Doppelte Phosphatmenge

6^{52} Steigerung der Leistung auf 23 mm Höhe, hält 10 Min. lang an.

7^{23} 7 mm Höhe
Doppelte Phosphatmenge der vorigen Lösung. Exkursionen schwanken zw. 12 und 15 mm.

7^{33} **Ringer allein**
Hubhöhe 6 mm aber gleichmäßig groß
Aktion regelmäßig, Frequenz unverändert.

7^{40} Hubhöhe 8 mm, auf eine starke Systole folgt eine schwache.

8^{48} Aktion sehr langsam (Ventrikelrhythmus)
Statt Ringer wieder die zuletzt gebrauchte Lösung.

9^{00} Ausschläge betragen 19—20 mm. Wieder normaler Rhythmus. Nach kurzer Zeit absinken bis zu 7 mm, Frequenz und Rhythmus unverändert gut.

Ringer

9^{20} Hubhöhe 7 mm.

Versuch vom 15. Mai 1933.

Beginn

7^{h} mit **Ringerlösung** als Spülungsflüssigkeit.

7^{21} Bis jetzt konstant gute und gleichmäßige Arbeitsleistung.
I. Lösung = 10 Tropfen saurer + 10 Tropfen basischer isotonischer Phosphatlösung auf 100ccm Ringer = 8 mg % Na_2HPO_4 u. 6 mg % $NaH PO_4$.

7^{23} Steigerung d. Frequenz von 33 auf 39 Schläge pro Min. Aktion regelm. Hubhöhe unverändert.

7^{33} Hubhöhe um $^1/_3$ vermindert, Frequenz unverändert, Aktion regelmäßig.

8^{05} Frequenz 28, weiter verkleinerte Exkursionen!

8^{06} **Ringer allein.**

8^{07} Frequenz 35, Ausschläge um $^1/_4$ gesteigert.

8^{28} Es sind einige kurzdauernde Perioden von Bradycardie aufgetreten (Frequenz 11—14)
I. Lösung.

8^{30} Minimale Verbesserung der Hubhöhe kurzdauernde Bradycardie auch jetzt nicht verhindert.

8^{31} **II. Lösung** = Doppelte Phosphatmenge der I. Lösung in Ringer.
Keine Veränderung, gute Arbeitsleistung.

9^{12} Exkursionen $^1/_2 — ^1/_3$ der anfänglichen Dazwischen noch schwächere Tätigkeit ($^1/_8$ der anfänglichen Hubhöhe)

9^{46} Exkursionen auf dem Kymographion kaum mehr zu erkennen.

Reine Ringerlösung

9^{47} Fast augenblicklicher Anstieg der allerdings nicht gleich großen Ausschläge.

9^{48} Das Herz steht still

9^{49} Das Herz fängt spontan wieder zu schlagen an.

9^{50} Arhythmie: auf zwei kurz aufeinander folgende Kontraktionen wird eine Systole übersprungen.

9^{51} **II. Lösung.** Die wieder verkleinerten Ausschläge steigen um $^1/_3$ an.

10^{08} Systolen werden wieder kleiner jetzt Stillstand.
Ringerlösung allein.

10^{11} Ganz minimale Kontraktionen.
10^{21} Endgültiger Stillstand d. Herzens.

Versuch vom 31. Mai 1933.

Beginn
8^{h} **Ringerlösung**
8^{12} Ausschläge 27 mm hoch, Frequenz 39
Aktion regelm., nur zuweilen durch Stillstandsperioden v. d. Dauer von 10—12 Schlägen unterbrochen
8^{13} **I. Lösung**
Kein Stillstand mehr, Ausschläge 24 mm aber gleichmäßiger in d. Höhe als vorher
8^{26} Wieder kurze Pausen von ca. 5 Sekunden
8^{27} **Ringer:**
Rhythmus wieder bedeutend schlechter
I. Lösung: bessert nichts
8^{32} **II. Lösung:** kleinere Ausschläge, sonst keine Wirkung
8^{48} **Ringer:** Exkursionen werden größer bis 20 mm, Pausen werden seltener.
9^{20} Sehr gute Arbeitsleistung, Kurvenhöhe 20 mm, Puls 26, Aktion regelm.
9^{46} **I. Lösung**
Kurvenhöhe 14 mm, etwas ungleichmäßig starke Exkursionen
9^{53} **II. Lösung.** Keine Veränderung
10^{04} **Ringer allein**
10^{06} Hubhöhe 18 mm, Frequenz 28.
10^{25} Hubhöhe 12 mm, Frequenz unverändert, Aktion regelm.
10^{40} Zum Schluß eine kleine Verbesserung der Arbeitsleistung.
III. Lösung = I. Lösung + 120 mg % Dextrose
Sofort leichtes Absinken der Ausschlaghöhe von 14 auf 12 mm.
10^{42} Ausschläge 17 mm
11^{45} Ausschläge 4—6 mm, Puls 30, Aktion regelmäßig. IV. Lösung = II. Lösung + 240 mg % Dextrose
11^{55} Allmählich sind die Exkursionen zu einer Höhe von 11 mm angestiegen.
12^{07} **Ringer**
Hubhöhe 12 mm

12^{18} **IV. Lösung**
Ausschläge sinken auf 6—7 mm ab.
12^{23} **Ringer:**
Hubhöhe 8 mm
12^{45} Ausschläge 6 mm hoch.
12^{46} **IV. Lösung:**
augenblickliche Verkleinerung, nach 2 Min. aber Wiederanstieg auf 8 mm, Arbeit sehr gleichmäßig.
1^{10} **Ringer:**
Sehr ungleichmäßige Arbeit wenn auch einzelne Kontraktionen bis 8 mm groß sind.

Beginn Versuch vom 2. Juni 1933.
7^{00} **Ringer**
7^{15} Puls 26, Unregelmäßige Höhe, Systolen und unregelmäßige Schlagfolge. 2 Pausen, Ausschläge ca. 23 mm.
I. Lösung.
7^{16} Puls 28, Ausschläge 26—27 mm.
Arbeit bedeutend regelmäßiger.
7^{45} Höhe der einzelnen Zacken zw. 16 u. 18 mm, Puls regelmäßig
8^{00} Puls 16, Aktion regelmäßig
8^{16} **Ringer allein**
Puls 12 Schläge pro Min., sonst keine Veränderung, 9 mm Höhe der Kurve.
8^{31} **II. Lösung**
Puls 18, Kurvenhöhe 5—8 mm
Diastole nicht so ausgiebig.
8^{45} Puls 15
8^{51} **Ringer**
Arbeit unregelmäßig, wenn auch einige stärkere Kontraktionen auftreten.
9^{01} **IV. Lösung**. Frequenz steigt von 11 auf 14, die Systolen bleiben unregelmäßig stark, der Puls ist regelmäßig.
9^{05} Herzstillstand.
9^{10} I. Lösung
9^{11} **Ringer**
Wohl durch die physikalischen Reize beim Wechsel der Spülflüssigkeit beginnt das Herz wieder zu schlagen.
Puls 9, Amplitude 7—15 mm.

9^{14} **IV. Lösung:**
Unausgiebige Diastolen, 5—12 mm große Amplitude, Gesamttonus d. Herzens gesteigert.
9^{17} Optimale Aktion: Puls 23, regelmäßig, Exkursionen 16—18 mm groß.
9^{28} Plötzlicher Stillstand.

Versuch vom 7. Juni 1933.

Beginn
7^{h} **Ringerlösung**
7^{10} Regelmäßiger Puls von 34 und gleich starke Systolen, 19 mm hoch.
I. Lösung
Keine Aenderung.
7^{40} **Ringer allein:** Keine Aenderung.
8^{07} **II. Lösung:** Kein Unterschied.
8^{32} **III. Lösung:** Unveränderte Arbeitsleistung.
9^{48} Exkursionen 19 mm hoch.
9^{50} **Ringer allein,** Ausschläge jetzt 24 mm.
10^{24} Bis jetzt unvermindert gute Leistung.
III. Lösung
Ausschläge auf 16 mm heruntergegangen, Systole gleichgeblieben, Diastole vermindert. Allmählich Verringerung auf 7 mm.
10^{38} **Ringer allein:** Allmählich Aufstieg auf 18 mm.
10^{15} **IV. Lösung:** Verkleinerung der Ausschläge bis 4 mm.
10^{54} Ringer. Hubhöhe v. 12 mm.

Versuch vom 16. Juni 1933.

Beginn
7^{h} **Ringerlösung**
Hubhöhe mit 22 mm aufgezeichnet.
7^{15} Nach Verminderung der Frequenz plötzlich Stillstand in Diastole.
7^{20} **1 Tropfen Helpin auf 100 ccm Ringer**
7^{22} Sehr starke Kontraktionen, 25 mm hoch,
7^{50} Hubhöhe 10—11
7^{54} Aktion verlangsamt, Systolen um $^{1}/_{3}$ vergrößert. Von nun an blieb das Herz öfter sowohl mit, als ohne Helpinzusatz stehen, und fing spontan wieder zu schlagen an, sodaß ein Einfluß des Helpins nach der 1. Stunde nicht exakt mehr nachgewiesen werden konnte.

Versuch vom 19. Juni 1933.

Beginn

7^h mit **Ringerlösung.**
Exkursionshöhe 25 mm. Aktion regelm.

7^{30} Häufige Pausen von der Dauer eines Schlages, Höhe unverändert.

10^{20} Die Exkursionen sind allmählich kleiner geworden, zum Schluß wieder sehr hoch, aber nur eine Frequenz von 18. Plötzlicher Stillstand in Diastole.

10^{30} **1 Tropfen Helpin auf 100 ccm Ringer**

10^{32} 1 Minute lang sehr starke Systolen, bei z. T. nicht vollständigen Diastolen, dann 2 Min. Stillstand in Diastole, dann $^1/_2$ Min. Stillstand w. o., dann Exkursionen von 32 mm.

10^{34} Durch die kräftigen Systolen z. T. schlechte Diastolen.

10^{40} **II. Lösung**
Noch 1 Min. sehr gute Arbeitsleistung.

10^{47} Langsam Schlagvolumen abgefallen, durch die doppelte Menge Helpin für kurze Zeit etwas Besserung.

In den folgenden Versuchen wurde die Anordnung insofern erweitert, als durch eine Hebervorrichtung die auf dem Herzen lastende Flüssigkeitssäule konstant auf 18 cm Höhe gehalten wurde. Es sollte hier lediglich die Muskelwirkung geprüft werden, deshalb wurde die 2. Stanniussche Ligatur angewandt und das Herz durch rhythmische Induktionsschläge zum Schlagen gebracht.

Versuch vom 20. Juni 1933.

Beginn

6^h mit Ringer. Sehr gute Arbeitsleistung.

7^h Herz hat sich unter Ringer noch weiter erholt,

7^{30} Exkursionen auf die Hälfte verkleinert, Hubhöhe gleichmäßig.

7^{48} Wechsel d. Nährflüssigkeit:
1 Tropfen Helpin auf 200 ccm Ringer.

7^{50} Vergrößerung der Ausschläge.

7^{55} Weitere Zunahme der Amplitude.

9^{02} Kontraktionen sind so kräftig, daß bisweilen der 2. Induktionsschlag in die refraktäre Phase fällt.
9^{07} Nicht mehr ganz so starke Kontraktionen.
9^{20} Verstärkung der Kontraktionen auf das Doppelte, auf jeden 2. Reiz folgt erst eine Systole.
9^{47} Da Amplitude um die Hälfte kleiner geworden, Wechsel der Lösung, jetzt **1 Tropfen Helpin** auf 100 ccm Ringer.
10^{05} Kräftige Kontraktionen.
11^{h} Langsames Kleinerwerden der Amplitude.
11^{15} Die Kurvenhöhe beträgt nur mehr $^{1}/_{4}$ der anfänglichen.
2 Tropfen Helpin auf 100 ccm Ringer.
11^{18} Ansteigen um das Doppelte.
11^{25} Langsames Abfallen, das weder durch II. Lösung, noch durch die doppelte Menge Helpin aufgehalten wird.

Versuch vom 23. Juni 1933.

Beginn
7^{h} **mit Ringerlösung**
Amplitude 25 mm, sehr gleichmäßig.
7^{30} Höchste Höhe im allgemeinen unverändert aber nicht mehr konstant.
8^{00} Kurve wieder gleichmäßig hoch.
9^{00} Die Exkursionshöhe ist langsam auf $^{1}{}_{3}$ der Anfangshöhe gesunken.
Wechsel der Spülflüssigkeit:
I. Lösung statt Ringer
9^{02} Die Exkursionen jetzt fast doppelt so hoch, wie am Anfang.
9^{18} Noch sehr gute Arbeitsleistung.
IV. Lösung statt I. Lösung.
9^{20} Höchste Höhe unverändert, aber dazwischen auch kleinere Systolen, und Pausen von 1 Schlag.
10^{05} Höhe etwas gesunken, aber jetzt Aktion wieder regelmäßig.

Versuch vom 27. Juni 1933.

Beginn
6^{h} **mit Ringer**

9^h Nach 3 h noch optimale Aktion.
I. Lösung statt Ringer.
Zuerst keine Veränderung, dann ganz allmählich Kleinerwerden der Amplitude.
9^{20} **Ringer statt I. Lösung**
Ansteigen der Höhe um $^1/_4$.
9^{25} Exkursionen kaum kleiner.
1 Tropfen Helpin in Ringer
9^{30} Arbeitsleistung etwas verbessert und sehr gleichmäßig.
9^{35} Einzelne noch stärkere Systolen auf Kosten des Rhythmus und der Gleichmäßigkeit der Hubhöhe.
9^{40} **Ringer allein**
Langsames Abfallen der Systolenhöhe.
10^{10} Die Amplitude ist auf $^2/_3$ der alten vermindert.
10^{20} Weitere Verschlechterung,
II. Lösung: Bringt keine Besserung
immer schlechtere Arbeitsleistung,
Hubhöhe schwankt sehr stark zwischen 10 und 3 mm.
10^{30} **2 Tropfen Helpin auf 100 ccm R.**
Nach 2 Min. langsame Besserung.
Anstieg der Exkursionen auf das 3 fache.
10^{40} Langsames Schlechterwerden, das weder durch weitere Helpingaben noch durch Phosphat noch durch Dextrose zu beheben ist.

1. Versuch vom 30. Juni 1933.
Beginn
7^h **Ringerlösung:**
Keine großen Exkursionen, Höhe 3 mm.
8^h Kleine Exkursionen von nicht ganz gleicher Höhe.
8^{15} Weitere Verkleinerung der Ausschläge, kaum mehr 1 mm.
8^{30} Nur mehr ein unregelmäßiges Wogen des Herzens, die Kymographionfeder schlägt nicht mehr aus. Wechsel der Lösung gegen 240 mg % Dextropur in Ringerlösung.
8^{45} Kaum merkliche Ausschläge $^1/_2$ mm hoch treten wieder auf.
9 Wechsel der Flüssigkeit, jetzt 240 mg % Dextropur in II. Lösung: Die Ausschläge werden sofort größer bis 4 mm.

9^{05} Große Exkursionen, 6 mm, jedoch von Pausen unterbrochen, jeder 2. Reiz ruft erst eine Kontraktion hervor.
9^{15} Zu 100 ccm der vorigen Lösung 4 Tropfen Helpin.
9^{20} Die Kontraktionen werden kleiner. Keine Pausen mehr.
9^{30} 2—3 mm hohe, regelmäßige Exkursionen.

2. Versuch vom 30. Juni 1933.
2^{h} **Beginn mit Ringerlösung.**
Regelmäßige, ziemlich gleich starke Kurven.
2^{30} Optimale Arbeit, Exkursionen 8 mm.
3^{30} Exkursionen 4 mm hoch.
3^{45} Unregelmäßige Schlagfolge und Schlaghöhe,
3^{55} Gleichmäßige Arbeit, Höhe 2—3 mm.
4^{05} Höhe unregelmäßig 1—3 mm.
4^{10} **II. Lösung statt Ringer:** Schlaghöhe gleich, aber regelmäßiger.
4^{20} Leistung sinkt ab. 1—2 mm Amplitude.
4^{30} 2 Tropfen Helpin auf 100 ccm Ringer.
4^{35} Keine Veränderung.
4^{40} Verschlechterung der Arbeit.
5^{00} 240 mg % Dextropur in Ringer bringt keine Besserung: kaum mehr Ausschläge zu unterscheiden.

Versuch vom 3. Juli 1933.
Beginn
8 **Ringerlösung**
9 Gleich hohe (8 mm) Exkursionen.
10^{02} Ganz allmählich kleine Verminderung der Amplitude **240 mg % Dextropur im Ringer.**
10^{30} Das Dextropur hat das langsame Nachlassen der Kontraktionshöhe nicht aufhalten können.
10^{31} **I. Lösung**
10^{45} Langsame Besserung.
11^{00} Hubhöhe doppelt so groß, wie um 10^{30}.
11^{05} Trotz Wechsels der Flüssigkeit **auf II. Lösung** nimmt die Kontraktionsgröße ab.
11^{10} **Ringerlösung allein**
Das Herz erholt sich, Ausschläge von 2 auf 6 mm gestiegen.
11^{50} Weitere Verbesserung um 1—2 mm.

12^{30} Ganz allmählich sind die Exkursionen auf 2 mm gesunken. **1 Tropfen Helpin u. 240 mg Dextropur auf 100 Ringer.**
12^{32} Steigerung auf das Doppelte.
12^{40} Da die Arbeit wieder nachläßt,
2 Tropfen Helpin auf 100 Ringer;
Kurz andauernde Besserung, dann nach 2 Min. wieder schneller Abfall.

Versuch vom 4. Juli 1933.

Beginn
8^{30} **mit Ringer**
9^{15} Ausschläge von 10 mm.
10^{31} Allmählich auf 4 mm heruntergegangen.
60 mg % Dextropur in Ringer:
Langsames Ansteigen auf 8—9 mm aufgezeichnete Hubhöhe.
11^{45} Auf vereinzelte Reize erfolgten schon keine oder nur kleine Systolen.
12^{00} Gleichmäßige Aktion 6 mm hohe Ausschläge.
1^{00} **Ringer allein.**
Die Systolen sind mit der Zeit ganz minimal geworden, betragen ca. 1 mm.
1^{10} Lecithin Merck 1 g ad Ringer 10000.
1^{18} Langsames Ansteigen der Amplitude auf 5 mm. Hält sich 15 Min. auf dieser Höhe.

Besprechung der Versuchsergebnisse.

Die Versuche waren so gehalten, daß die Herzen unter Ringerlösung so lange schlugen, bis Ermüdungserscheinungen auftraten in Gestalt von Arhythmien, Verminderungen der Kontraktionsgröße und der Frequenz. Wenn dieser Zustand eintrat, wurde Phosphat in Ringerlösung gegeben. Der Phosphatzusatz hatte bei den verschiedenen Herzen günstigen Einfluß auf Kontraktionsstärke, auf Frequenz und Rhythmus. Diese günstige Wirkung scheint sich besonders auf die geschädigten Funktionen auszudehnen. Es war also nicht bei allen Herzen eine gleichartige Wirkung zu beobachten, vielmehr wurde bei Herzen, die sehr kräftige, aber dabei ungleich hohe Systolen aufwiesen, die Stärke dieser Einzelkontraktionen verkleinert, dafür verschwand aber auch die Ungleichmäßigkeit in der Höhe der einzelnen

Systolen. Umgekehrt wurden kleine Exkursionen vergrößert, aber diese Besserung der einzelnen Kontraktionen ging oft auf Kosten der Gleichmäßigkeit. Fast bei allen ermüdeten Herzen konnte eine Zunahme der Gesamtarbeitsleistung nachgewiesen werden.

Beim optimal schlagenden Herzen hatte das Phosphat entweder keinen oder einen schädigenden Einfluß auf die Größe der Ausschläge und zwar wurden in erster Linie die Diastolen verkleinert.

Die günstige Wirkung auf das ermüdete Herz hielt längere Zeit an, dann wurde aber die Arbeit allmählich wieder schlechter. Diese Verschlechterung unter Phosphatspeisung kann nicht darauf zurückgeführt werden, daß das arbeitende Herz zu viel saure Stoffwechselprodukte in die Phosphorlösung abgibt und dadurch das p_H der Lösung ändert, denn die Lösung wurde in kurzen Abständen immer wieder erneuert.

Wenn nun die Tätigkeit des Herzens unter Phosphat schlechter geworden war, beobachtete ich wieder eine Steigerung der Leistungsfähigkeit, wenn ich die Phosphatlösung gegen reine Ringerlösung auswechselte.

Natürlich wurde mit der Zeit auch unter Ringerlösung die Herzarbeit wieder schlechter, und nun konnte wiederum durch Phosphat eine Besserung hervorgerufen werden.

Für die Erklärung der Phosphatwirkung auf die Herztätigkeit muß zuerst der Einfluß des p_H berücksichtigt werden. Bei unseren Versuchen kann das p_H keine wesentliche Rolle gespielt haben, denn unsere erste Phosphatlösung bestand aus 100 ccm Ringer + 10 Tropfen Na_2HPO_4 10 Tropfen NaH_2PO_4 und hatte ein p_H von 6,9. Die zweite Lösung enthielt die doppelte Phosphatmenge in 100 ccm Ringerlösung und hatte ein p_H von 6,85 (colorimetrische Messung).

Auch eine Störung der Isotonie kommt nicht in Frage, da beide Lösungen genau isotonisch eingestellt waren.

Es gibt hier zwei Erklärungsmöglichkeiten. 1. Das Herz verarmt an Phosphorsäure, die aus Kreatinphosphorsäure und Laktazidogen entsteht, es tritt zuerst eine Substitutionswirkung ein, die Herzarbeit wird besser. Auf die Dauer aber macht sich eine spezifisch schädigende Wirkung des Phosphat-Ions bemerkbar.

2. Möglichkeit: Es erfolgt eine Aenderung des Elektrolytgleichgewichtes und es tritt eine unspezifische Reizwirkung auf die Muskelarbeit des Herzens ein.

Die letztere Annahme ist nach den vorausgehenden Versuchen wahrscheinlicher, denn eine spezifische Schädigung des Muskels würde sich wohl nicht so schnell rückgängig machen lassen.

Bei den Versuchen mit Zuckerlösung konnte ich feststellen, daß ermüdete Herzen durch Zugabe von Zucker besser werden, nicht aber normal schlagende. Die von Büdingen eingeführte Therapie besteht in Applikation einer hypertonischen Zuckerlösung. Wir hatten bei unseren Versuchen Wert darauf gelegt, eine möglichst isotonische Lösung zu verwenden (120 bezw. 240 mg %). Für die Erklärung der Zuckerwirkung kann die kürzlich von Wertheimer veröffentlichte Versuchsreihe herangezogen werden. Hiernach nehmen nur ermüdete oder vergiftete Herzen Zucker aus ihrer Umgebung auf, nicht aber normal schlagende Herzen. Eine Substitutionswirkung bei den Versuchen am überlebenden Froschherzen scheint damit bewiesen zu sein, in der Praxis jedoch ist die Wirkung des Traubenzuckers auf das dekompensierte Herz damit nicht erklärt, denn der Blutzucker ist normalerweise schon so hoch, daß die Mengen, die man gewöhnlich anwendet, für eine Substitutionstherapie wenig Wirkung haben dürften.

Von der Wirkung des Traubenzuckers mit Phosphat kombiniert sah ich nur in ganz vereinzelten Fällen eine bessere Wirkung, als bei Verwendung von Phosphat allein. Es scheint also bei diesen Versuchen noch eine genügende Menge von Zucker zur Verfügung gestanden zu haben.

Das Lezithin in Gestalt des Helpins der Firma Grünau und des Lezithins Merck wirkte auf die Tätigkeit des ermüdeten Herzens ausgezeichnet. Es war hier ausschließlich eine Muskelwirkung zu beobachten und kein Einfluß auf Rhythmus oder auf Frequenz. Die einzelnen Ausschläge stiegen beim ermüdeten Herzen zuweilen auf das 4fache. Im Gegensatz zu den Phosphaten trat die Wirkung nicht sofort sondern erst nach 2—5 Minuten auf, hielt aber ungefähr ebenso lange ca. eine halbe Stunde, an. Hier liegt ohne Zweifel eine Substitutionswirkung vor, denn Clark und Kutschera-Aichbergen fanden experimentell, daß das arbeitende Herz an Lezithin und Lipoiden verarmt.

Zusammenfassung.

Die Versuche an überlebenden Froschherzen hatten folgende Resultate:

I. Das Phosphat verbessert die Tätigkeit ermüdeter Herzen. Außerdem wirkt es noch speziell auf die geschädigten Funktionen. Ein unter Phosphat schlechter werdendes Herz kann durch Ringerlösung, ein unter Ringerlösung schlechter werdendes Herz kann durch Phosphat wieder gebessert werden. Auf optimal schlagende Herzen hat das Phosphat keinen oder einen schädigenden Einfluß.

II. Traubenzucker verbesserte in mehreren Fällen die Muskelarbeit eines ermüdeten Herzens. Eine Besserung des normal schlagenden Herzens wurde nicht beobachtet.

III. Phosphat und Traubenzucker kombiniert wirken nicht wesentlich besser als Phosphat allein.

IV. Die beste Wirkung auf die Muskelarbeit des schlecht arbeitenden Herzens hatte das Lezithin.

Zum Schluß sei es mir gestattet, Herrn Professor Dr. Bruns für die gütige Ueberlassung des Themas und die Anregung meinen ergebensten Dank auszusprechen. Ebenso bin ich Herrn Privatdozent Dr. Herbst für sein bereitwilliges Entgegenkommen zu großem Dank verpflichtet.

Literatur.

1. Clark: Journ. of physiol. a. a. O. 47, S. 92.
2. Danielski: Archiv f. d. ges. Physiol. 120, S. 181, 1907.
3. Büdingen: Zentralblatt f. Herz- und Gefäßkrankheiten, 1918, Nr. 1.
4. Göthlin: Skandinavisches Arch. f. Physiologie Bd. 12, S. 225.
5. Kimmelstiel: Virchows Archiv. 284.
6. Kutschera-Aichbergen: Dtsch. Arch. f. klin. Medizin, 167. H. 1/2. (1930).
7. Lussana: Archiv di fisiologia, 8. S. 480, 1910.
8. Locke u. Rosenheim, Journ. of physiol. 31, proc., S. 14, 1904.
9. Locke: Journal of physiol. 18. S. 333. 1895.
10. J. Müller: Zeitschr. f. allgem. Physiol. 3, S. 282, 1903.
11. Rhode: Zeitschr. f. physiol. Chemie. 68 S. 181, 1910.
12. Scheff: Zeitschr. f. Kreislaufforschung. 25. Jahrg. H. 8.
13. Staub: Biochemische Zeitschr. 127.
14. Tigerstedt: 2. Auflage, 1921. I. Bd. S. 269, 280.
15. Tysebart: Arch. intern. de physiol. 12. S. 149, 1912.
16. Vernon: Journal of physiol. 40, S. 299, 1910.
17. E. Wertheimer: Münch. med. Woch. Nr. 25. S. 990. 1933.
18. Ziganow: Zeitschr. f. experiment. Medizin. Bd. 53.

Lebenslauf

Ich wurde geboren am 17. Oktober 1908 in Regensburg als Sohn des praktischen Arztes Dr. August Herrich-Schäffer. Von 1918 bis 1927 besuchte ich das humanistische Alte Gymnasium zu Regensburg, an dem ich Ostern 1927 das Reifezeugnis erhielt. Vom Sommersemester 1927 an studierte ich in München Medizin, wo ich am Anfang des Wintersemesters 1929/30 das ärztliche Vorexamen bestand. Dann studierte ich ein Semester lang in Gießen, dann 1 Semester in Königsberg, 1 Semester in Freiburg und dann noch drei Semester in Königsberg, wo ich am 20. 1. 33 die ärztliche Staatsprüfung bestand. Seitdem bin ich als Medizinalpraktikant in der Medizinischen Universitätspoliklinik zu Königsberg tätig.